

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-409/V2/12012026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK

Fecha de publicación: 12 de enero de 2026

## Índice

Introducción.....	1
Durvalumab (Imfinzi®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Diseño del estudio AEGEAN.....	3
Resultados.....	4
Seguridad.....	5
Discusión.....	6
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	13
Anexo.....	14

## Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los cánceres más comunes en el mundo, con una incidencia global estimada de 2,4 millones de personas en 2022 y 1,8 millones de muertes (1). En Europa, la incidencia por cada 100.000 personas varía entre 33,3-49 en hombres y 11,6-26,8 en mujeres (1). La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que el número de cánceres diagnosticados en 2025 alcanzará los 296.103 casos, de ellos, habrá más de 34.506 nuevos casos de cáncer de pulmón. La mortalidad más reciente publicada en nuestro país, correspondiente a 2022, fue de 22.727 personas (16.760 de las muertes en hombres y 5.967 en mujeres) (2). La edad media al diagnóstico oscila entre los 55 y los 75 años (3). Aproximadamente el 80% de los afectados son hombres y el 20% restante, mujeres. El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (4).

El CP se puede clasificar en dos grandes grupos en función del tamaño y apariencia de las células malignas: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa el 85% de los casos, y CP de células pequeñas o microcítico



(5). Se trata de tumores distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa y los subtipos no escamosos.

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 19% de los pacientes con CPNM tienen enfermedad localizada (estadio I), el 22% enfermedad localmente avanzada o regional (estadios II y III) y el 55% enfermedad metastásica (estadio IV). El estadio es uno de los factores pronósticos más importantes. La supervivencia a 5 años es del 61,2% en CPNM localizado, del 33,5% en el regional y del 7% en la enfermedad a distancia (6).

Históricamente los pacientes con CP se trataban con cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero en los últimos años se han incorporado a las guías de práctica clínica tratamientos con inmunoterapia y tratamientos dirigidos contra determinadas mutaciones.

Hasta la fecha, los biomarcadores más relevantes en CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), BRAF V600, KRAS, HER2 y METex14 reordenamientos de ALK y ROS1 y fusiones de NTRK y de RET (7).

En el CPNM en estadio temprano, tanto el pronóstico como la estrategia terapéutica, en particular la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, son dependientes del estadio de la enfermedad (8). El objetivo del tratamiento en pacientes con CPNM en estadio temprano es la curación.

Según las guías ESMO, la resección quirúrgica es el tratamiento estándar del CPNM estadio I-II y IIIA/IIIB sin afectación ganglionar N2. En aquellos pacientes con estadio IIIA/IIIB con afectación ganglionar N2, la reseabilidad y la elección del tratamiento se debe discutir de manera individualizada en un comité multidisciplinar. En la enfermedad reseable, la quimioterapia + inmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria se recomienda en CPNM en enfermedad reseable en estadio II-III sin mutación en EGFR o traslocación de ALK. En pacientes con enfermedad reseable en estadio IIIA o IIIB seleccionados, el tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía puede ser apropiado (9). Se aceptan diferentes combinaciones con cisplatino, reservando pemetrexed sólo para histología no escamosa (10). Con la administración de quimioterapia adyuvante se ha observado un beneficio en supervivencia global (SG) a 5 años del 5% en estadios tempranos respecto a cirugía sola (11).

En los últimos años, han recibido opinión positiva por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) varios inhibidores de puntos de control inmunitario para el tratamiento del CPNM temprano. Durvalumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del CPNM reseable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (12). Nivolumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ ; y también en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  (13). Pembrolizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante del CPNM reseable con alto riesgo de recidiva; y también está indicado en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (14). Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM reseable con alto riesgo de recurrencia (15). Atezolizumab está indicado para el tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1  $\geq 50\%$  en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (16) (ver tabla 1 del anexo con características diferenciales de las alternativas).

## Durvalumab (Imfinzi®)

El objeto de este informe es una indicación de durvalumab que obtuvo la opinión positiva por parte de la EMA en febrero de 2025 (12): en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado en adultos para el tratamiento del CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan una población de pacientes con estadio IIA y algunos IIIB específicos, según el sistema de estadificación de la 8ª edición del AJCC/UICC:

- cualquier paciente con un tumor de tamaño  $\geq 4$  cm;
- cualquier paciente con enfermedad N1 o N2 (independientemente del tamaño del tumor primario), incluida la enfermedad N2 multiestación;
- pacientes con múltiples nódulos tumorales en el mismo lóbulo o tumores que afectan al bronquio principal o tumores que invaden la pleura visceral, la pared torácica (incluyendo la pleura parietal y los tumores del surco superior), el nervio frénico o el pericardio parietal; o tumores que están asociados con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar o afecta a una parte o la totalidad del pulmón.

La dosis recomendada de durvalumab es de 1.500 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos en la fase neoadyuvante, seguida del tratamiento adyuvante con 1.500 mg de durvalumab como monoterapia cada 4 semanas. En la fase neoadyuvante se recomienda el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable y en la fase adyuvante hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 12 ciclos después de la cirugía. No se necesita ajuste de dosis en pacientes mayores ni pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada (12).

## Farmacología

La expresión del ligando-1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1) es una respuesta inmunitaria adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por parte del sistema inmunitario. PD-L1 puede ser inducido por señales inflamatorias (p. ej., IFN-gamma) y puede ser expresado tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea el funcionamiento y la activación de las células-T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica y la proliferación de las células-T, así como la producción de citocinas.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1  $\kappa$  (IgG1 $\kappa$ ), que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80 (B7.1). Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T.

## Eficacia

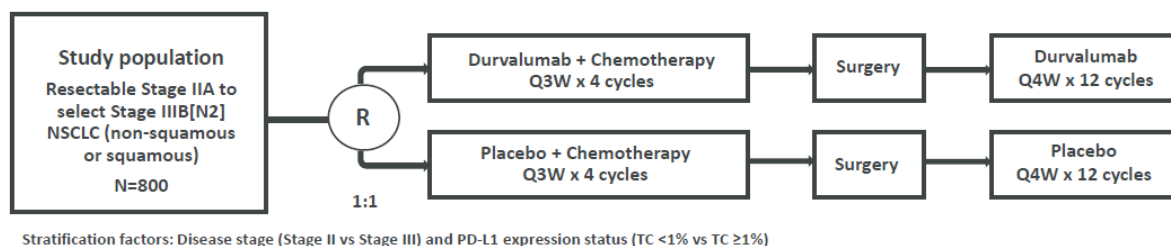
### Diseño del estudio AEGEAN

El ensayo clínico (EC) pivotal aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de fase 3 AEGEAN (17) apoya la aprobación de la indicación de durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante, en adultos para el tratamiento del CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK.

Los pacientes debían ser mayores de 18 años, tener CPNM reseccable de nuevo diagnóstico y ECOG  $\leq 1$ . Se excluyeron pacientes clasificados como T4 por otra razón distinta al tamaño  $>4$  cm o que fueran candidatos a la realización de neumonectomía. Se excluyeron también pacientes que hubieran recibido trasplante de órganos alogénico, enfermedades autoinmunes o inflamatorias activas o previas (excepto vitíligo, alopecia, hipotiroidismo estable, enfermedades dermatológicas sin tratamiento sistémico, enfermedad celíaca controlada con dieta), enfermedades intercurrentes no controladas, historial de otro tumor primario, inmunodeficiencia primaria o infecciones activas. También se excluyeron pacientes que hubieran recibido radioterapia preoperatoria y los que hubieran tomado inmunosupresores en los 14 días previos a la primera dosis de durvalumab (excepto intranasales, inhalados, tópicos o inyecciones locales, dosis menores de 10 mg al día de prednisona o equivalente o corticoides como premedicación para reacciones de hipersensibilidad).

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir durvalumab 1.500 mg o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 4 ciclos previos a la cirugía y después 1.500 mg cada 4 semanas durante 12 ciclos. Además, en la fase neoadyuvante los pacientes recibieron quimioterapia en función de la histología del tumor. Los pacientes con tumores escamosos podían recibir carboplatino AUC 6 más paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> más gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes con tumores no escamosos podían recibir pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> más cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> más carboplatino AUC 5.

**Figura 1.** Diseño del EC AEGEAN.



Los pacientes se estratificaron según estadio de la enfermedad (estadio II, III) y expresión de PD-L1 (<1%,  $\geq 1\%$ ).

Los objetivos primarios fueron dos: supervivencia libre de eventos (SLE) evaluada por revisión central independiente enmascarada, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia del tumor, muerte por cualquier causa, progresión tumoral previa a la cirugía o imposibilidad de completar la cirugía; y respuesta patológica completa (RPC) evaluada mediante revisión patológica central enmascarada, definida como la ausencia de tumor viable en el momento de la cirugía.

Los objetivos secundarios fueron respuesta patológica mayor (RPM), definida como un 10% o menos de tumor viable en el momento de la cirugía; supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo desde la cirugía hasta recurrencia de la enfermedad o muerte por cualquier causa; y supervivencia global (SG), definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

## Resultados

Se incluyeron 799 pacientes, 400 en el brazo de durvalumab y 399 en el brazo de placebo, en 28 países diferentes. La población por intención de tratar modificada (ITTm) (excluyendo los pacientes con EGFR mutado o traslocación ALK) estaba formada por 366 pacientes en el brazo de durvalumab y 374 en el brazo de placebo.

La mediana de edad en la población ITTm fue de 65 años, con un 10,8% de los pacientes  $\geq 75$  años. El 71,6% eran hombres, el 53,6% eran de raza blanca y el 41,5% asiáticos. El 14,5% nunca había sido fumador, el 25,7% era fumador activo y el 59,9% exfumador. El 68,4% tenía un ECOG 0 y el 31,6% ECOG 1. En el momento del diagnóstico, el 28,4% tenía un tumor en

estadio II y el 71,6% en estadio III. En cuanto a la histología del tumor, el 48,6% era escamoso y el 50,7% no escamoso. El 33,4% tenía una expresión de PD-L1 <1%, el 37,4% era de 1-49% y el 29,2% ≥50%.

El 80,6% y el 80,7% de los pacientes de los brazos de durvalumab y placebo, respectivamente, recibieron cirugía.

En el primer análisis, el 17,86% (IC 95% 12,76-23,95) de los pacientes tratados con durvalumab tuvieron una RPC y el 4,85% (IC 95% 2,35-8,75) de los pacientes del brazo placebo ( $p=0,000036$ ). En el análisis final de la RPC, correspondiente al segundo análisis intermedio, se alcanzó en el 17,21% (IC 95% 13,49-21,48) en el brazo de durvalumab y en el 4,28% (IC 95% 2,46-6,85) en el brazo de placebo.

En cuanto a la SLE en el primer análisis intermedio, no se alcanzó la mediana en el brazo de durvalumab (IC 95% 31,9-NA) y fue de 25,9 meses (IC 95% 18,9-NA) en el brazo de placebo, con HR 0,68 (IC 95% 0,53-0,88),  $p=0,003902$ . En el segundo análisis intermedio, la mediana de SLE de durvalumab no se alcanzó (IC 95% 42,3-NA) y fue de 30,0 meses (IC 95% 20,6-NA) en el brazo de placebo, con HR 0,69 (IC 95% 0,55-0,88).

En el segundo análisis intermedio, la mediana de supervivencia libre de enfermedad no se alcanzó en ninguno de los brazos y no fue significativa (HR 0,66 [IC 95% 0,47-0,92];  $p=0,013652$ ), por lo que los resultados son descriptivos y se volverán a evaluar en el análisis estadístico final del estudio.

En el brazo de durvalumab, el 34,18% (IC 95% 27,57-41,28) de los pacientes alcanzó una RPM y el 14,08% (IC 95% 9,64-19,59) en el brazo de placebo,  $p=0,000002$ .

Aunque la SG solo se calculará tras un resultado positivo de supervivencia libre de enfermedad, se realizó un análisis intermedio descriptivo (madurez de SG del 22,1%). No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos, con HR 1,02 (IC 95% 0,75-1,39). En el segundo análisis intermedio, tampoco se alcanzó la mediana de SG en el brazo de durvalumab y fue de 53,2 meses (IC 95% 44,3-NA) en el brazo de placebo, con HR 0,89 (IC 95% 0,70-1,14).

La SLE en la población con PD-L1≥1% no se alcanzó (IC 95% 31,9-NA) en el brazo de durvalumab y fue de 25,9 meses (IC 95% 19,5-NA) en el brazo de placebo, con HR 0,65 (IC 95% 0,47-0,90),  $p=0,009$ .

En base a las respuestas de los pacientes al cuestionario EORTC QLQ-C30, se informaron de manera consistente disminuciones en cada dominio funcional en los dos brazos de tratamiento. Un porcentaje similar de pacientes de ambos brazos reportó mejorías clínicamente significativas en su percepción de calidad de vida y estado de salud general.

En el análisis de subgrupos de SG, se observan resultados consistentes con el global del estudio en la mayoría de subgrupos. Hay una diferencia entre los pacientes con ECOG 0 y 1, lo cual tiene plausibilidad biológica y es consistente con lo observado en otros estudios similares.

En cuanto a la expresión de PD-L1, los pacientes con mayor expresión parecen tener peores resultados de SG (PD-L1≥1% HR 0,99 (IC 95% 0,73-1,34)) que los pacientes con menor expresión (PD-L1<1% HR 0,72 (IC 95% 0,47-1,10)), lo cual no tiene plausibilidad biológica. Otros subgrupos con estadio IIIB, exfumadores y ECOG 1 también parecen tener peores resultados, pero no se pueden sacar conclusiones firmes por el bajo número de eventos y amplios intervalos de confianza.

## Seguridad

Los datos de seguridad se derivan del EC AEGEAN y de una serie de EC de durvalumab en distintos tumores ( $n=4.045$ ).

En el EC AEGEAN no se permitieron reducciones de dosis de durvalumab, solo retrasos o interrupciones del tratamiento. Sí se permitieron reducciones de dosis de quimioterapia.

La mediana de exposición durante el total del estudio (fase neoadyuvante + adyuvante) fue mayor en el brazo de durvalumab (40,1 semanas) que en el de placebo (36,1 semanas). El 66% y 64% de los pacientes inició el tratamiento adyuvante en los brazos de durvalumab y placebo, respectivamente.

Durante el total del estudio (incluyendo la fase neoadyuvante, cirugía y fase adyuvante), el 87,3% y el 81,7% de los pacientes tratados con durvalumab y placebo, respectivamente, sufrieron un evento adverso (EA) posiblemente relacionado con el tratamiento. En el brazo de durvalumab, los más frecuentes fueron anemia (26,4%), náuseas (21,7%), apetito disminuido (12,5%), alopecia (16,5%) y disminución del recuento de neutrófilos (16,0%).

Durante el total del estudio, el 43,6% de los pacientes tratados con durvalumab y el 43,2% de los pacientes tratados con placebo sufrieron un EA grado 3 o 4. Los más frecuentes en el brazo de durvalumab fueron disminución del recuento de neutrófilos (10,5%), neutropenia (9,0%), anemia (6,5%) y neumonía (3,0%).

Durante el total del estudio, el 39,2% y 31,7% de los brazos de durvalumab y placebo sufrió un EA grave. Los más frecuentes en el brazo de durvalumab fueron neumonía (5,7%), anemia (1,7%), COVID-19 (1,7%), neumonitis (1,7%) y mielosupresión (1,5%).

Ocho pacientes tratados con durvalumab en la fase neoadyuvante fallecieron por algún EA, y 23 pacientes en el total del estudio. Las causas en la fase neoadyuvante fueron neumonía COVID-19 (2), sepsis (2), hemoptisis (1), miocarditis (1), muerte (1) y disminución del apetito (1). En el total del estudio, las causas más frecuentes fueron neumonía (3), neumonía por COVID-19 (3), COVID-19 (2), sepsis (2), shock séptico (2) y enfermedad pulmonar intersticial (2). En el brazo de placebo, 4 pacientes en la fase neoadyuvante y 15 en el total del estudio fallecieron por algún EA.

Siete pacientes (1,7%) en el brazo de durvalumab y 4 (1,0%) en el brazo de placebo tuvo algún EA que impidió la realización de la cirugía.

En el periodo total del estudio, el 19,5% de los pacientes tratados con durvalumab y el 9,8% de los pacientes del brazo placebo discontinuaron el tratamiento por algún EA. Las causas más frecuentes en el brazo de durvalumab fueron anemia (1,5%), neumonitis (1,7%), neutropenia (0,7%), mielosupresión (0,7%), neuropatía periférica sensitiva (0,7%) y rash (0,7%).

Los EA inmunomediados se reportaron más frecuentemente en el brazo de durvalumab (25,4%) que en el de placebo (10,3%), mayormente causados por hipotiroidismo (10,5% vs 2,5%) y dermatitis (5,5% vs 1,8%).

En cuanto a la inmunogenicidad, hubo mayor proporción de pacientes con reacciones infusionales entre los pacientes que tenían anticuerpos anti-fármaco positivos (6,4%) que entre los que eran negativos (2,7%).

## Discusión

El diseño del estudio AEGEAN no permite separar la contribución a la eficacia de la fase neoadyuvante de la adyuvante, por lo que no se puede dilucidar si son necesarias todas las fases o si se puede omitir alguna y evitar la potencial toxicidad a los pacientes.

En general, las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el EC están bien distribuidas entre los grupos de tratamiento y se considera que reflejan de forma adecuada la población objetivo.

El estudio AEGEAN tiene un objetivo primario doble: RPC y SLE, ambos evaluados de forma ciega. El EC se consideraba positivo si cualquiera de los dos objetivos primarios era estadísticamente significativo.

En el análisis final, la RPC se alcanzó en el 17,21% (IC 95% 13,49-21,48) en el brazo de durvalumab y en el 4,28% (IC 95% 2,46-6,85) en el brazo de placebo. La RPC no se considera un objetivo primario ideal en la fase neoadyuvante, ya que su correlación con resultados clínicamente relevantes en CPNM resecable es aún incierta. La RPC no es un objetivo subrogado validado aún en CPNM, por lo tanto, se considera un objetivo de apoyo al aportar información sobre la

actividad del tratamiento anti-tumoral. La SLE sí se considera un objetivo primario adecuado para medir el beneficio clínico en el entorno perioperatorio. El objetivo secundario RMP tampoco está aún validado en CPNM resecable.

En el segundo análisis intermedio, la mediana de SLE de durvalumab no se alcanzó (IC 95% 42,3-NA) y fue de 30,0 meses (IC 95% 20,6-NA) en el brazo de placebo, con HR 0,69 (IC 95% 0,55-0,88). La SLE se realizó en una población altamente seleccionada (el conjunto de pacientes con CPNM resecado, es decir, aquellos pacientes que no tuvieron ningún evento de SLE que impidiera la cirugía, y cuyo resultado quirúrgico fue R0 o R1). Esta se priorizó sobre la SG en la población ITTm –población destinada al tratamiento según la indicación propuesta– en las pruebas jerárquicas, lo cual se considera inapropiado, ya que el análisis de la SG aporta información más relevante desde la perspectiva clínica y regulatoria. De esta forma, los resultados de SLE no se consideran relevantes para apoyar la indicación perioperatoria al acarrear de forma inherente un sesgo de selección.

En el análisis intermedio 1, la RPC, uno de los objetivos primarios, alcanzó la significación estadística, con una diferencia entre ambos brazos del 12,96%. El otro objetivo primario, SLE en ITTm evaluado por un comité central independiente, también fue estadísticamente significativo en el primer análisis intermedio. Por lo tanto, los resultados aportados en el segundo análisis son descriptivos. Varios análisis de sensibilidad muestran efectos robustos del tratamiento.

La razón más frecuente para no recibir cirugía en ambos brazos de tratamiento fue la progresión de la enfermedad. Esto es preocupante, ya que todos los pacientes incluidos tenían que tener un tumor resecable evaluado por un comité de tumores interdisciplinar, y se puede considerar como una pérdida de oportunidad de curación para los pacientes que no pudieron completar la cirugía tras el tratamiento neoadyuvante. En ambos brazos, los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, que no representa un estándar de tratamiento en este escenario. No es posible determinar qué porcentaje de pacientes podrían haber recibido cirugía si no hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, la proporción de pacientes que no recibieron cirugía en el EC AEGEAN fue similar a la de otros EC de inmunoterapia perioperatoria, aunque el EC AEGEAN ya excluía a pacientes en los que la cirugía planificada era una neumonectomía.

Los datos actualizados de SG tienen una mediana de seguimiento de 33,64 meses y una madurez del 35,3% (HR 0,89 (IC 95% 0,70-1,14)). Estos datos aún se consideran inmaduros, pero no parece haber un detrimento en SG.

En cuanto a los EA, los más comunes se consideran consistentes con el mecanismo de acción de la quimioterapia, incluyendo toxicidades hematológicas y gastrointestinales. Además, la frecuencia de aparición de estos EA es similar en ambos brazos de tratamiento. El perfil de seguridad de durvalumab observado en el EC AEGEAN fue consistente con lo ya descrito en otros EC, destacando los EA inmunomediados.

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v2.0) de las terapias antineoplásicas. Esta escala aporta una orientación para evaluar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien, su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría el formulario para terapias potencialmente curativas, teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal AEGEAN. Aplicando el formulario 1, durvalumab en esta indicación obtiene la “categoría A”, el valor más alto de una escala de 3 (A, B, C), considerado como beneficio clínico relevante, aunque con los datos disponibles aún inmaduros (17). Es necesario esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio.

La adición de fármacos anti-PD-1/PD-L1 ha demostrado mejorar los resultados del tratamiento de CPNM resecable. Estos resultados han llevado a la aprobación de los siguientes fármacos por la UE: nivolumab neoadyuvante + adyuvante (PD-L1 $\geq$ 1%) (13), nivolumab neoadyuvante (PD-L1 $\geq$ 1%) (13), pembrolizumab neoadyuvante + adyuvante (14), pembrolizumab adyuvante (14), tislelizumab neoadyuvante + adyuvante (15) y atezolizumab adyuvante (PD-L1  $\geq$ 50%) (16).

En el EC Checkmate 77T se evaluó la administración de nivolumab perioperatorio en pacientes con CPNM estadios IIA a IIIB según la 8ª edición de la AJCC (19). Se excluyeron pacientes con mutaciones en EGFR y traslocaciones en ALK. Se estratificó según el estadio de la enfermedad (II, III), histología del tumor (escamoso, no escamoso) y expresión de PD-

L1 (<1%, ≥1%, no evaluable o indeterminado). En la fase neoadyuvante, los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino más nivolumab 360 mg o placebo cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras la cirugía, en la etapa adyuvante, los pacientes recibieron nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas durante 1 año.

El porcentaje de pacientes con SLE a los 18 meses fue del 70,2% en el grupo de nivolumab y del 50,0% en el grupo de placebo (HR 0,58, IC 97,36% 0,42-0,81,  $p < 0,001$ ). Se observó un beneficio en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% (HR 0,52, IC 95% 0,35-0,78), mientras que en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 < 1% se obtuvo un HR 0,73 (IC 95% 0,47-1,15). Una RPC se dio en el 25,3% de pacientes en el grupo de nivolumab (IC 95% 19,8-31,5) y en el 4,7% en el grupo de quimioterapia (IC 95% 2,4-8,3), con un odds ratio de 6,64 (IC 95% 3,40-12,97). Se obtuvo una mayor proporción de RPM en los pacientes tratados con nivolumab (35,4%, IC 95% 29,2-41,9) que con placebo (12,1%, IC 95% 8,2-17,0) con un odds ratio de 4,01 (IC 95% 2,48-6,49). En un análisis exploratorio, la SLE desde la cirugía pareció favorecer a nivolumab frente a placebo tanto en pacientes que consiguieron una RPC como en los que no. En ninguno de los brazos de tratamiento se alcanzó la mediana de SG, con un HR 0,61 (IC 95% 0,39 – 0,97).

Pembrolizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento del CPNM reseccable con alto riesgo de recidiva en adultos (20). Esta indicación se estudió en el EC KEYNOTE-671, un ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes recibieron 4 ciclos de pembrolizumab + quimioterapia o placebo + quimioterapia en la fase neoadyuvante, seguido de cirugía en las 4-8 semanas tras el tratamiento neoadyuvante. Posteriormente, en la fase adyuvante los pacientes recibieron hasta 13 ciclos de pembrolizumab o placebo, según su brazo asignado.

En el análisis intermedio 1, se obtuvo un resultado positivo en SLE evaluada por el investigador con una mediana no alcanzada en el grupo de pembrolizumab (IC 95% 34,1-NA) y de 17,0 meses en el grupo de placebo (IC 95% 14,3-22,0), con un HR 0,58 (IC 95% 0,46-0,72),  $p < 0,00001$ . La SG obtuvo un resultado positivo en el análisis intermedio 2, con una mediana que no se alcanzó en el grupo de pembrolizumab (IC 95% NA-NA) y de 52,4 meses en el grupo de placebo (IC 95% 45,7-NA) con un HR de 0,72 (IC 95% 0,56-0,93),  $p = 0,00517$ . Se demostró un beneficio estadístico y clínicamente significativo en SLE y SG. Se observó también un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a respuesta patológica completa y respuesta patológica mayor.

Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego en monoterapia como tratamiento adyuvante está indicado para CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia. Se evaluó en el EC RATIONALE-315, de fase 3 aleatorizado y doble ciego (21). Incluyó 453 pacientes con CPNM estadio II-IIIa de hospitales en China. Se aleatorizaron los pacientes a recibir 200 mg tislelizumab ( $n = 226$ ) o placebo ( $n = 227$ ) cada 3 semanas más quimioterapia basada en platino, seguido de cirugía y 400 mg de tislelizumab o placebo adyuvante cada 6 semanas hasta un máximo de 13 ciclos.

Los objetivos primarios fueron RPM y supervivencia libre de eventos (SLE). No se alcanzó la mediana de SLE en ninguno de los dos brazos. Tislelizumab obtuvo un HR de SLE de 0,56 (IC 95% 0,40 – 0,79),  $p = 0,0003$ . La RPM también fue mejor en el brazo de tislelizumab (56% (IC 95% 50-63)) que en el brazo de placebo (15% (11-20)),  $p < 0,0001$ . La RPC fue del 41% (34-47) y del 6% (3-10) en los brazos de tislelizumab y placebo, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). No se alcanza la significación estadística en el análisis intermedio ( $p = 0,019$ ) en SG, con HR 0,62 (IC 95% 0,39-0,98). En el análisis final, el beneficio en la SLE se mantuvo (HR 0,58 (IC 95% 0,43-0,79)). Además, se observó una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia global con el uso de tislelizumab en combinación con quimioterapia basada en platino durante el período perioperatorio, en comparación con placebo más quimioterapia (HR 0,65 (IC 95% 0,45-0,93);  $p = 0,009$ ).

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1%. Se evaluó el EC Checkmate-816 de fase 3, aleatorizado y abierto (22). El ensayo Checkmate-

816 incluyó pacientes con tumores resecables en estadio IB, II o IIIA (7ª ed AJCC). Se excluyeron del ensayo los pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ , no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II, IIIA) y el sexo (hombre, mujer). Se aleatorizaron 358 pacientes a recibir nivolumab 360 mg en combinación con quimioterapia basada en platino (n=179) o quimioterapia basada en platino (n=179) cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos, seguido de resección quirúrgica. La quimioterapia adyuvante era opcional, con o sin radioterapia.

La mediana de SLE fue de 31,6 meses (IC 95% 30,2-NA) en el grupo de nivolumab y de 20,8 meses (IC 95% 14,0-26,7) en el grupo de quimioterapia (HR 0,63; IC 97,38% 0,43-0,91; p=0,005). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos, con un HR 0,57 (IC 99,67% 0,30-1,07), p=0,008. La tasa de RPC fue del 24,0% (IC 95% 18,0-31,0) en el grupo de nivolumab y de 2,2% (IC 95% 0,6-5,6) en el grupo de quimioterapia. La diferencia de RPC es de 21,6% (IC 99% 13,0-30,3) con un odds ratio de 13,94 (IC 99% 3,49-55,75), p<0,001. Alcanzaron una RPM el 36,9% de los pacientes en el grupo de nivolumab y el 8,9% en el grupo de placebo, con un odds ratio de 5,70 (IC 95% 3,16-10,26). En los resultados actualizados a 5 años, el HR para progresión de la enfermedad, recurrencia o muerte fue de 0,68 (IC 95% 0,51-0,91). El HR a los 5 años para muerte fue de 0,72 (IC 95% 0,52-1,00; p=0,048).

La terapia neoadyuvante presenta algunas ventajas frente a la adyuvante, como un mejor estado funcional del paciente, la disminución del tamaño del tumor antes de la cirugía, la posibilidad de realización de una cirugía mínimamente invasiva, la erradicación temprana de las micrometástasis y la evaluación directa del efecto terapéutico en el tumor resecado. Además, el tratamiento neoadyuvante de tumores que presentan alta carga de neoantígenos puede facilitar la expansión de linfocitos T de memoria. Por otro lado, esta aproximación conlleva el riesgo de que el paciente deje de ser candidato a cirugía tras la fase neoadyuvante. En los EC que incluyen tratamiento neoadyuvante, el 16-22% de los pacientes aproximadamente no son candidatos a cirugía tras el tratamiento neoadyuvante; y en el 75% de los casos la razón fue progresión de la enfermedad (23- 26).

Atezolizumab, otro inhibidor de PD-L1, tiene indicación en monoterapia como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1  $\geq 50\%$  en células tumorales que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (27). Esta indicación se estudió en el EC IMpower010 de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto (28) que incluyó pacientes con CPNM estadio IB-III A (7ª ed AJCC) y características similares a las del EC KEYNOTE-091, aunque con una diferencia importante; únicamente fueron candidatos al EC los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa. Se incluyeron 1.005 pacientes para recibir atezolizumab 1.200 mg cada 3 semanas durante 16 ciclos o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se estudió frente a la mejor terapia de soporte (BSC).

Se evaluaron los resultados de forma jerárquica. Se cumplieron los objetivos primarios de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CPNM en estadio II-III A con PD-L1  $\geq 1\%$  (HR 0,66, IC 95% 0,50-0,88, p=0,0039) y de supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes aleatorizados con CPNM en estadio II-III A con cualquier expresión de PD-L1 (HR 0,79, IC 95% 0,64-0,96, p=0,0205). Atezolizumab demostró un mayor beneficio en supervivencia libre de enfermedad frente a BSC en la población con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  en estadios II-III A sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK. La mediana de supervivencia libre de enfermedad no se alcanzó en el brazo de atezolizumab y fue de 37,3 meses (30,1-NA) en el brazo de BSC (HR 0,49, IC 95% 0,29-0,81, p=0,0045). Sin embargo, tras 5 años de seguimiento, no se alcanzó la significancia estadística para el criterio de valoración principal de SLE en la población por intención de tratar (estadio IB-III A, cualquier expresión de PD-L1), con HR 0,81 (IC 95% 0,67-0,99, p=0,0395). Se realizó un análisis post hoc de SG de los pacientes con estadio II-III A y PD-L1  $\geq 50\%$  y sin alteraciones en EGFR ni ALK con una mediana que no se alcanza en ningún brazo y un HR 0,42 (IC 95% 0,23-0,78), p=0,005 (29).

Pembrolizumab está aprobado en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino (20). Esta indicación se estudió en el EC KEYNOTE-091 en pacientes en estadios IB, II o III A (7ª ed AJCC) después de resección

completa, con independencia del estado de la expresión tumoral de PD-L1 (30). Los pacientes podían o no haber recibido quimioterapia adyuvante según lo recomendado por las guías locales. La aleatorización se estratificó por estadio (IB, II, IIIA), quimioterapia adyuvante (sí, no), expresión de PD-L1 (TPS < 1%, TPS 1-49%, TPS ≥ 50%) y región geográfica (Europa Occidental, Europa Oriental, Asia, resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 200 mg de pembrolizumab (n=590) o placebo (n=587) por vía intravenosa cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o 18 ciclos.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población que había recibido quimioterapia (HR 0,76, IC 95% 0,64-0,91, p=0,00150) para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab comparado con los pacientes en el grupo placebo. La SG de estos pacientes obtuvo un HR 0,79 (IC 95% 0,62-1,01), p=0,03224. Se vio una menor eficacia en los pacientes con PD-L1 ≥50%. En los pacientes que recibieron quimioterapia con PD-L1 TPS≥50% (n=143), se obtuvo para la supervivencia libre de enfermedad un HR 0,83 (IC 95% 0,57-1,19), los pacientes con PD-L1 TPS=1-49% (n=165) tuvieron HR 0,70 (IC 95% 0,51-0,96) y los pacientes con PD-L1 TPS<1% (n=198) tuvieron HR 0,75 (IC 95% 0,56-0,99), sin embargo, no existe interacción significativa entre estos grupos.

Es importante recalcar que la comparación directa de los objetivos entre las terapias adyuvantes, neoadyuvantes y perioperatorias es imposible porque la aleatorización ocurre más tarde en los EC de tratamiento adyuvante, tras la cirugía y quimioterapia adyuvante. Además, en las estrategias adyuvantes se seleccionan a los pacientes con características más favorables, mientras que los EC que aleatorizan al inicio del estudio (momento del diagnóstico) la población es más heterogénea en el momento de la adyuvancia.

Las terapias perioperatorias combinan los efectos de las terapias adyuvantes y de las neoadyuvantes. El periodo de tratamiento adyuvante permite mejorar la supervivencia de los pacientes que no han alcanzado una RPC. Existe evidencia de mecanismos que interrumpen las funciones del sistema inmunitario en la etapa postoperatoria. Este estado inmunosupresor puede favorecer el crecimiento de las células tumorales presentes en las inmediaciones del sitio quirúrgico, por lo que el tratamiento adyuvante puede ser beneficioso (31).

Muchas incógnitas siguen sin respuesta, como la duración y la necesidad de tratamiento adyuvante en pacientes que han alcanzado RPC, que tienen un pronóstico bueno y quizá se beneficiarían de una adyuvancia más corta. La adyuvancia de 6 meses con nivolumab ha demostrado resultados prometedores en pacientes con RPC en un EC de fase 2 (32).

Algunos autores recomiendan tratamiento neoadyuvante en el caso de alta carga tumoral, desarrollando así una gran activación de la inmunidad, al reconocer los neoantígenos por el sistema inmunitario de forma previa a la resección del tumor. Por otro lado, la estrategia únicamente adyuvante podría resultar más beneficiosa en caso de baja carga tumoral. El tratamiento neoadyuvante podría ayudar más en casos de alto riesgo o cáncer avanzado, mientras que la estrategia adyuvante podría ser prometedora cuando el retraso de la cirugía se deba evitar (33, 34).

Un metaanálisis de datos agrupados evaluó la eficacia de la inmunoterapia perioperatoria de los EC KEYNOTE-671, NADIM II y AEGEAN (35). La SLE en el grupo de inmunoterapia fue superior a la de placebo, con un HR 0,61 (0,52-0,72), p<0,00001. La SG de la inmunoterapia perioperatoria también demostró superioridad frente a placebo, con un HR 0,63 (0,49-0,81), p=0,0003. En el análisis de subgrupos, la SLE tendía a estar a favor de la inmunoterapia en la mayoría de grupos. Esta ventaja se incrementaba en los pacientes con mayor expresión de PD-L1; en pacientes con PD-L1 TPS<1% se obtuvo RR 0,77 (0,59, 1,00), en pacientes con PD-L1 TPS=1-49% RR 0,56 (0,42-0,73), y en pacientes con PD-L1 TPS>50% RR 0,48 (0,35, 0,67). La tasa de respuesta objetiva (RR 2,21 (1,91-2,54)), RPC (RR 4,36 (3,04-6,25)) y RPM (RR 2,79 (2,25-3,46)) también fueron más favorables en el grupo de inmunoterapia. Las tasas de cirugía fueron similares en ambos grupos y la resección R0 fue mayor en el grupo de inmunoterapia (RR 1,08 (1,01-1,16)). Una mejor respuesta patológica se asoció con mayor ratio de cirugía (82,07% vs 79,58%) y resección R0 (75,24% vs 67,87%). No se compararon las diferencias de eficacia entre los distintos fármacos.

En cuanto a la seguridad, el tratamiento con inmunoterapia se tradujo en una mayor incidencia de EA severos (28,96% vs 23,51%, RR 1,24 (1,05-1,46)) y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento (12,84% vs 5,81%, RR 2,21 (1,58-3,10)). Los EA totales, EA de grado 3-5 y EA fatales tendían a favor del grupo de placebo sin presentar diferencias significativas.

Otro metaanálisis incluyó 6 EC: CheckMate-816, NADIM-II, AEGEAN, NeoTORCH, KEYNOTE-671 y TD-FOREKNOW, con 2.473 pacientes en total (36). El 81% de los pacientes recibieron cirugía tras el tratamiento neoadyuvante, el 83% en el brazo experimental y 79% en el brazo control, OR 1,39 (IC 95% 1,02-1,91). El 13% de los pacientes alcanzaron RPC tras el tratamiento neoadyuvante, de ellos el 22% fue en el brazo experimental y el 4% en el brazo control, OR 7,60 (IC 95% 4,34-13,32). En el análisis de SLE se excluyeron los EC CheckMate-816 y TD-FOREKNOW, por su diseño (únicamente tratamiento neoadyuvante). El HR de SLE en el brazo experimental fue 0,55 (IC 95% 0,44-0,69). No se encontraron diferencias en SLE entre los pacientes con CPNM estadio II y III ( $p=0,24$ ). El análisis por subgrupos de expresión de PD-L1 reveló una diferencia significativa en SLE entre los pacientes con PD-L1 positivo y PD-L1 negativo ( $p=0,02$ ). Sin embargo, existe un beneficio en SLE con el brazo experimental tanto en tumores con PD-L1 positivo como negativo. La SG también fue superior en el brazo experimental (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,85).

No se encontraron diferencias significativas en EA relacionados con el tratamiento (OR 1,26, IC 95% 0,80-1,97) ni EA de grado  $\geq 3$  (OR 1,22, IC 95% 0,97-1,54), sin embargo, un análisis de sensibilidad realizado con un modelo de efectos fijos reveló una mayor incidencia de EA de grado  $\geq 3$  en el brazo experimental.

Un metaanálisis realizado por investigadores asiáticos incluyó 8 EC para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia neoadyuvante en pacientes que reciben tratamiento perioperatorio para CPNM (37). Comparado con la quimioterapia sola, la inmunoterapia perioperatoria demostró mejor eficacia. La combinación de toripalimab y quimioterapia mostró la mejora más significativa en SLE (HR 0,40, IC 95% 0,28-0,58). El esquema que más mejoró la SG fue nivolumab combinado con quimioterapia (HR 0,62, IC 95% 0,36-1,07). Pembrolizumab más quimioterapia fue el esquema que consiguió una resección completa más frecuentemente (OR 2,15, IC 95% 1,30-3,56). En términos de incidencia de EA de grado 3 o más, durvalumab con quimioterapia mostró la menor incidencia (OR 1,05, IC 95% 0,79-1,38).

## Conclusión

El EC de fase 3 AEGEAN evaluó la eficacia de durvalumab neoadyuvante y luego adyuvante en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento del CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes sin mutaciones en EGFR ni traslocación ALK. Se observan resultados positivos en RPC y SLE evaluado por un comité central independiente, ambos objetivos primarios duales. Los resultados actualizados de SG muestran un HR 0,89 (IC 95% 0,70-1,14), que no se consideran maduros.

El perfil de seguridad de durvalumab en este entorno es consistente con el ya conocido, destacando los EA inmunomediados.

En pacientes con CPNM reseccable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1  $<1\%$  son opciones de tratamiento durvalumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), tislelizumab perioperatorio y pembrolizumab perioperatorio o como tratamiento únicamente adyuvante.

En pacientes con CPNM reseccable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1 1-49%, durvalumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), nivolumab perioperatorio, pembrolizumab perioperatorio, tislelizumab perioperatorio, pembrolizumab adyuvante y nivolumab neoadyuvante son opciones de tratamiento.

En pacientes con CPNM reseccable, alto riesgo de recidiva y expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  son opciones de tratamiento durvalumab neoadyuvante y luego adyuvante (perioperatorio), nivolumab perioperatorio, pembrolizumab perioperatorio, tislelizumab perioperatorio, pembrolizumab adyuvante, nivolumab neoadyuvante y atezolizumab adyuvante.

No existen estudios comparativos directos ni indirectos de la eficacia entre los distintos inhibidores de puntos de control inmunitario en el entorno del CPNM resecable. Basado en los datos disponibles, no es posible determinar si los pacientes se beneficiarían más de durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y posteriormente durvalumab adyuvante, comparado con inmunoterapia únicamente neoadyuvante o adyuvante. No es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de las opciones terapéuticas por la ausencia de comparaciones directas. Por lo tanto, la elección del tratamiento deberá individualizarse para cada paciente considerando que no es posible identificar qué tipo de paciente se beneficiaría más de una estrategia u otra.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Ana Álvarez Yuste.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Princesa

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón (AEACaP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Durvalumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Nivolumab	Tislelizumab
<b>Presentación</b>	<p>Vial de 10 ml de concentrado contiene 500 mg de durvalumab</p> <p>Vial de 2,4 ml de concentrado contiene 120 mg de durvalumab</p>	<p>Vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab</p>	<p>Vial de 14 ml de concentrado contiene 840 mg de atezolizumab</p> <p>Vial de 20 ml de concentrado contiene 1.200 mg de atezolizumab</p> <p>Vial de 15 ml contiene 1.875 mg de atezolizumab</p>	<p>Vial de 4 ml de concentrado contiene 40 mg de nivolumab</p> <p>Vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de nivolumab</p>	<p>Concentrado 10 mg/ml para solución para perfusión</p>
<b>Posología</b>	<p>1500 mg cada 3 semanas hasta 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg en monoterapia cada 4 semanas después de la cirugía.</p>	<p>8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas antes de la cirugía, seguido de 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas después de la cirugía.</p>	<p>840 mg administrados por vía intravenosa cada dos semanas, o 1.200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, o 1.680 mg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas</p> <p>1.875 mg administrados por vía subcutánea cada tres semanas</p>	<p>360 mg cada 3 semanas hasta 3 ciclos antes de la cirugía, seguido de 240 mg en monoterapia cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas después de la cirugía.</p>	<p>200 mg cada 3 semanas administrados por vía intravenosa antes de la cirugía, seguido de 400 mg en monoterapia cada 6 semanas después de la cirugía.</p>
<b>Indicación aprobada en FT</b>	<p>En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento <b>neoadyuvante</b>, seguido en</p>	<p>En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento <b>neoadyuvante</b> y luego</p>	<p>En monoterapia está indicado como tratamiento <b>adyuvante</b> tras resección completa y quimioterapia basada en platino</p>	<p>En combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento <b>neoadyuvante</b> del</p>	<p>Tislelizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento <b>neoadyuvante</b> y luego en monoterapia como</p>

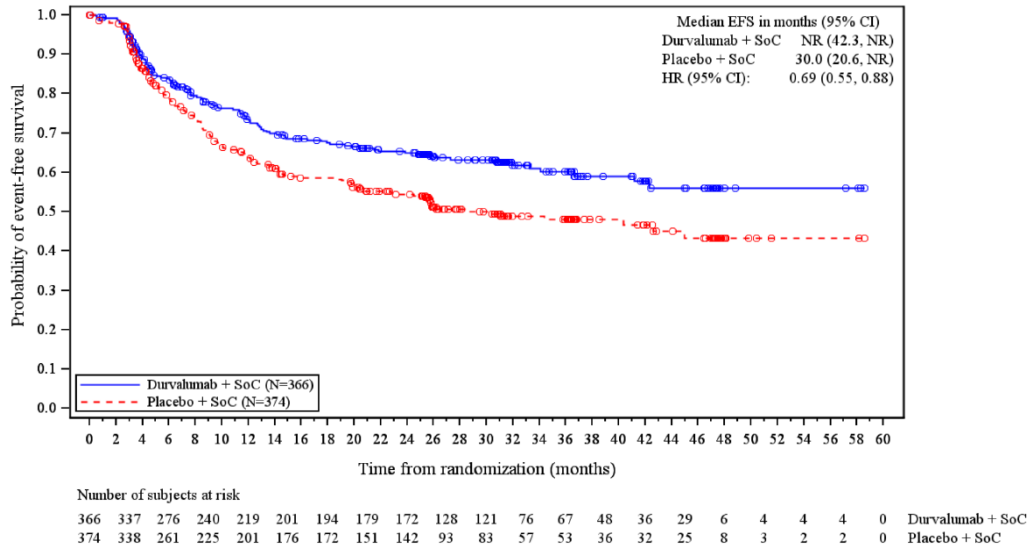
	<p>monoterapia como tratamiento <b>adyuvante</b>, en adultos para el tratamiento del CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia y sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK</p>	<p>continuado en monoterapia como tratamiento <b>adyuvante</b>, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva</p> <p>En monoterapia está indicado para el tratamiento <b>adyuvante</b> en adultos con cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva después de resección completa y quimioterapia basada en platino</p>	<p>para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen <b>PD-L1 <math>\geq</math> 50%</b> en células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK</p>	<p>cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de <b>PD-L1 <math>\geq</math> 1%</b></p> <p>En combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento <b>neoadyuvante</b>, seguido de nivolumab en monoterapia como tratamiento <b>adyuvante</b>, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de <b>PD-L1 <math>\geq</math> 1%</b></p>	<p>tratamiento <b>adyuvante</b> está indicado para CPNM reseccable con alto riesgo de recurrencia.</p>
<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <p>Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, apetito disminuido, neuropatía periférica, tos/tos productiva, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, aspartato aminotransferasa elevada o alanina aminotransferasa elevada, erupción, alopecia, prurito, artralgia, pirexia, fatiga</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <p>anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, edema, pirexia</p> <p><b>Frecuentes:</b></p> <p>neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia, insomnio, mareo, neuropatía periférica, letargia,</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <p>infecciones del tracto urinario, disminución del apetito, cefalea, disnea, tos, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, prurito, artralgia, dolor de espalda, pirexia, fatiga, astenia</p> <p><b>Frecuentes:</b></p> <p>trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, trastornos pericárdicos, hipotensión, neumonitis, hipoxia,</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <p>infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa,</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <p>Neumonía, anemia, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, hipotiroidismo, hiperglucemia, hiponatremia, hipotasemia, tos, náuseas, diarrea, erupción, prurito, artralgia, fatiga, pirexia, disminución del apetito, aumento de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina, creatinina</p> <p><b>Frecuentes:</b></p> <p>Hipotiroidismo, diabetes mellitus, miocarditis,</p>

	<p><b>Frecuentes:</b></p> <p>Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones dentales y de los tejidos blandos de la boca, neutropenia febril, hipertiroidismo, neumonitis, disfonía, estomatitis, colitis, hepatitis, dermatitis, mialgia, creatinina en sangre elevada, disuria, edema periférico, reacción asociada a la perfusión</p>	<p>disgeusia, ojo seco, arritmia cardiaca, hipertensión, neumonitis, colitis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitiligo, eczema, alopecia, dermatitis, acneiforme, miositis, dolor en una extremidad, artritis, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada</p>	<p>rinofaringitis, colitis, dolor abdominal, disfagia, dolor orofaríngeo, sequedad de boca, elevación de AST, elevación de ALT, hepatitis, sequedad de piel, dolor musculoesquelético, aumento de creatinina en sangre, enfermedad tipo gripal, escalofríos</p>	<p>hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia</p> <p><b>Frecuentes:</b></p> <p>neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca, vitiligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia</p>	<p>hipertensión, disnea, neumonitis, estomatitis, pancreatitis, colitis, hepatitis, mialgia, artritis, aumento de fosfatasa alcalina, reacción relacionada con la perfusión</p>
<p><b>Conveniencia</b></p>	<p>Administración en Hospital de día. Durvalumab se debe administrar en perfusión intravenosa durante 1 hora.</p>	<p>Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p>	<p>Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa o inyección subcutánea. La dosis inicial se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden</p>	<p>Administración en Hospital de día. Perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 minutos.</p>	<p>Administración en Hospital de día. La primera perfusión intravenosa se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos.</p>

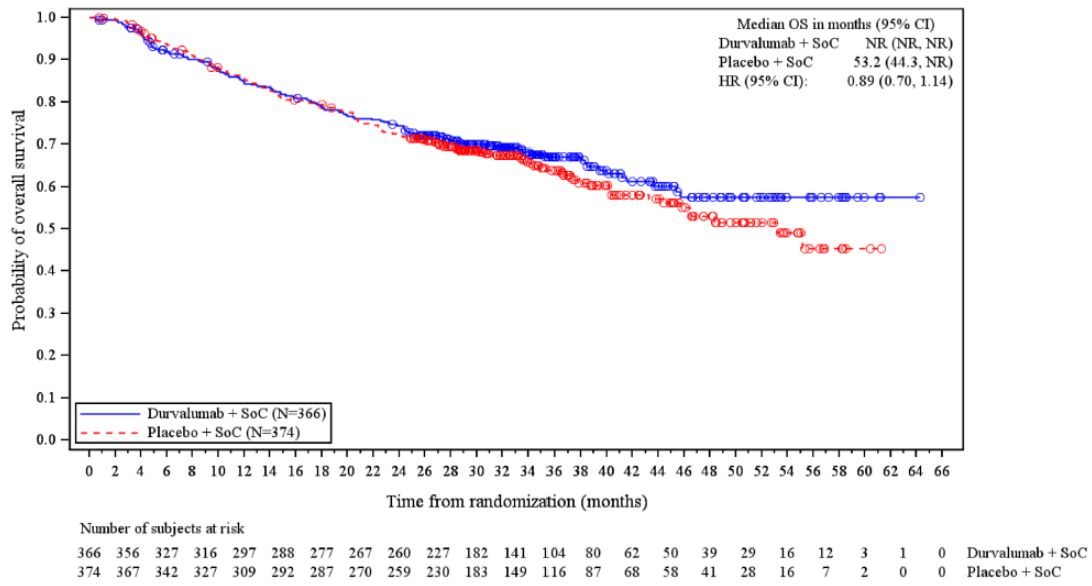


			administrarse durante 30 minutos.		
<b>Otras características diferenciales</b>	Indicación independiente de la expresión de PD-L1. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado o reordenamientos de ALK.	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.	Indicación solo en tumores con PD-L1 $\geq$ 50%. Sin indicación en pacientes con EGFR mutado o reordenamientos de ALK.	Indicación solo en tumores con una expresión de PD-L1 $\geq$ 1%	Indicación independiente de la expresión de PD-L1.

**Figura 2.** Supervivencia libre de enfermedad evaluado por un comité central independiente (ITTm) en el segundo análisis intermedio.



**Figura 3.** Supervivencia global (ITTm) en el segundo análisis intermedio.



## Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020. 2p. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
2. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2024 [Internet]. Disponible en: [https://www.seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_2024.pdf](https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf)
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237 D. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2022. Jan;72(1):7-33.
5. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017: cancer of the lung and bronchus (invasive). Bethesda (MD): National Cancer Institute (NCI); 2020.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (NCI). Cancer stat facts: lung and bronchus cancer; [cited 2021 Sep 20]; [about 18 screens]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
7. Planchard D, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4): iv192-iv237 - Versión actualizada publicada el 15 de septiembre de 2020 por ESMO Guidelines Committee.
8. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. Ther Adv Med Oncol. 2017;9(9):599-609.
9. ESMO Clinical Practice Guidelines: Lung and Chest Tumours. Ann Oncol (2015) 26 (8): 1573-1588. doi: 10.1093/annonc/mdv187. Authors: W. E. E. Eberhardt, D. De Ruyscher, W. Weder, C. Le Péchoux, P. De Leyn, H. Hoffmann, V. Westeel, R. Stahel, E. Felip, S. Peters.
10. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1637-1642. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
11. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
12. Ficha técnica Imfinzi® (durvalumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT\\_1181322001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html) (Acceso agosto 2025).
13. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT\\_1151014001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html) (Acceso agosto 2025).
14. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html) (Acceso agosto 2025).
15. Ficha técnica Tevimbra® (tislelizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231758001/FT\\_1231758001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231758001/FT_1231758001.html)
16. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT\\_1171220001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html) (Acceso agosto 2025)
17. European Public Assessment Report (EPAR). Imfinzi® (durvalumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/004771/II/0064
18. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=465>
19. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, Tanaka F, Taube JM, Cornelissen R, Havel L, Karaseva N, Kuzdzal J, Petruzelka LB, Wu L, Pujol JL, Ito H, Ciuleanu TE, de Oliveira Muniz Koch L, Janssens A, Alexandru A, Bohnet S, Moiseyenko FV, Gao Y, Watanabe Y, Coronado Erdmann C, Sathyanarayana P, Meadows-Shropshire S, Blum SI, Provencio Pulla M; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 May 16;390(19):1756-1769. doi: 10.1056/NEJMoa2311926. PMID: 38749033.
20. European Public Assessment Report (EPAR). Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/003820/II/0134.
21. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhang P, Zhao G, Yang F, Han G, Cheng Y, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, Tan L, Xu S, Mao N, Hu J, Zhang L, Yao B, Wang S, Wang RH, Zheng W, Wang C; RATIONALE-315 investigators. Perioperative tislelizumab plus

- neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2025 Feb;13(2):119-129. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00269-8. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39581197.
22. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
  23. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 10;13(16):4035. doi: 10.3390/cancers13164035. PMID: 34439189; PMCID: PMC8391213
  24. Viscardi G, Vitiello F, Servetto A, Gristina V, Pizzutilo EG, Canciello MA, Medusa PM, Salomone F, Di Guida G, Mollica M, Aronne L, Scaramuzzi R, Napolitano F, Battiloro C, Caputo F, Gilli M, Totaro G, Curcio C, Rocco D, Montesarchio V. Moving Immune Checkpoint Inhibitors to Early Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 25;14(23):5810. doi: 10.3390/cancers14235810. PMID: 36497292; PMCID: PMC9735901.
  25. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2024 Feb;13(1):12. doi: 10.21037/cco-23-137. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38372058.
  26. Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G, Di Pietro M, Squeri A, Passalacqua MI, Marchesi S, Gregorc V, Santarpia M. Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Evidence and Perspectives. *Curr Oncol.* 2023 Mar 27;30(4):3684-3696. doi: 10.3390/curroncol30040280. PMID: 37185393; PMCID: PMC10136903
  27. European Public Assessment Report (EPAR). Tecentriq® (atezolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/004143/11/0064. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-reportvariation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-reportvariation_en.pdf)
  28. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: *Lancet.* 2021 Nov 6;398(10312):1686. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02135-8. PMID: 34555333
  29. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Goloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37467930.
  30. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa nonsmall-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36108662
  31. Tai, L.-H.; de Souza, C.T.; Bélanger, S.; Ly, L.; Alkayyal, A.A.; Zhang, J.; Rintoul, J.L.; Ananth, A.A.; Lam, T.; Breitbach, C.J.; et al. Preventing Postoperative Metastatic Disease by Inhibiting Surgery-Induced Dysfunction in Natural Killer Cells. *Cancer Res.* 2013, 73, 97-107
  32. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:504-13.
  33. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 10;13(16):4035. doi: 10.3390/cancers13164035. PMID: 34439189; PMCID: PMC8391213
  34. Viscardi G, Vitiello F, Servetto A, Gristina V, Pizzutilo EG, Canciello MA, Medusa PM, Salomone F, Di Guida G, Mollica M, Aronne L, Scaramuzzi R, Napolitano F, Battiloro C, Caputo F, Gilli M, Totaro G, Curcio C, Rocco D, Montesarchio V. Moving Immune Checkpoint Inhibitors to Early Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 25;14(23):5810. doi: 10.3390/cancers14235810. PMID: 36497292; PMCID: PMC9735901
  35. Yu A, Fu F, Li X, Wu M, Yu M, Zhang W. Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. *Front Oncol.* 2024 Feb 22;14:1351359. doi: 10.3389/fonc.2024.1351359. PMID: 38454928; PMCID: PMC10917905.

36. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, Gelibter AJ, Roberto M, Verrico M, Melis E, Tajè R, Cecere FL, Landi L, Nisticò P, Porciello N, Occhipinti M, Brambilla M, Forde PM, Liu SV, Botticelli A, Novello S, Ciliberto G, Cortesi E, Facciolo F, Cappuzzo F, Santini D. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Dec;192:104190. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104190. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37871779.
37. Chen K, Wang X, Yue R, Chen W, Zhu D, Cui S, Zhang X, Jin Z, Xiao T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in perioperative patients with non-small cell lung cancer: a network meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2024 Oct 1;15:1432813. doi: 10.3389/fimmu.2024.1432813. PMID: 39416776; PMCID: PMC11480955.